



⑮ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑩ DE 195 46 136 A 1

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
C 08 F 292/00  
B 01 D 15/08  
C 07 B 57/00  
// (C08F 292/00,  
220:54) C08F 220:18

②① Aktenzeichen: 195 46 136.3  
②② Anmeldetag: 11. 12. 95  
②③ Offenlegungstag: 12. 6. 97

DE 195 46 136 A 1

⑦① Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:  
Bömer, Bruno, Dr., 51487 Bergisch Gladbach, DE;  
Grosser, Rolf, Dr., 51373 Leverkusen, DE; Lange,  
Walter, Dr., 50733 Köln, DE; Zweering, Uwe, Dr.,  
40589 Düsseldorf, DE; Köhler, Burkhard, Dr. Dr.,  
51373 Leverkusen, DE; Sirges, Wolfram, Dr., 40589  
Düsseldorf, DE; Große-Bley, Michael, Dr., 51081  
Köln, DE

⑤④ Chirale stationäre Phasen für die chromatographische Trennung von optischen Isomeren

⑤⑦ Die Erfindung betrifft chirale trägergebundene Polymere mit verbesserten Eigenschaften, ein Verfahren zur Herstellung dieser Materialien und ihre Verwendung als chirale stationäre Phasen bei der chromatographischen Trennung von optischen Isomeren, insbesondere von Racematen in ihre Enantiomeren.

DE 195 46 136 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 04. 97 702 024/451

12/24

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft chirale trägergebundene Polymere mit verbesserten Eigenschaften, ein Verfahren zur Herstellung dieser Materialien und ihre Verwendung als chirale stationäre Phasen bei der chromatographischen

5 Trennung von optischen Isomeren, insbesondere von Racematen in ihre Enantiomeren.

In den letzten Jahren gewinnt die Trennung von Wirkstoffracematen in ihre optischen Antipoden zunehmend an Bedeutung, da sich gezeigt hat, daß sich die Enantiomere eines chiralen Wirkstoffes häufig in ihren Wirkungen und Nebenwirkungen deutlich unterscheiden.

10 Neben den klassischen Verfahren zur Racemattrennung wird dabei die chromatographische Racematspaltung immer wichtiger. Es wurde bereits eine Vielzahl von Adsorbentien für die chromatographische Racematspaltung vorgeschlagen. Neben Naturstoffderivaten (häufig auf Basis von Cellulose) haben sich als gute Adsorbentien dabei bislang häufig synthetische Polymere wie optisch aktive polymere (Meth)Acrylamide (Blaschke et al, Chromatogr. Sci., 1988, 40, 170-198) bewährt.

15 Gut geeignet sind z. B. auch die in EP-A 379 917 beschriebenen polymeren (Meth)Acrylsäurederivate optisch aktiver Amino-Verbindungen.

Wichtig für die praktische Anwendung der chiralen stationären Phasen ist ihre Druckfestigkeit, da zur Erzielung hoher Raum/Zeit-Ausbeuten bei der chromatographischen Racematspaltung hohe Durchflußgeschwindigkeiten erforderlich sind. Bei nicht ausreichender Druckfestigkeit führen diese Durchflußgeschwindigkeiten zu einer Verstopfung der Säulen.

20 Druckstabile chirale Phasen erhält man, wenn das optisch aktive Material an einem anorganischen Trägermaterial immobilisiert wird. Als anorganische Trägermaterialien werden in der Regel Kieselgele benutzt. Auf diese Kieselgele können die optisch aktiven Polymere beispielsweise aufgezogen werden, indem sie physikalisch adsorbiert oder kovalent fixiert werden. Letzteres kann geschehen, indem die Kieselgeloberfl che mit polymerisierbaren Gruppen belegt wird und anschließend eine Copolymerisation mit den optisch aktiven Monomeren vorgenommen wird (EP 0 282 770).

25 Nachteile der genannten Verfahren sind die häufig aufwendige Herstellung des oberflächlich mit polymerisierbaren Gruppen belegten Kieselgels sowie insbesondere die oft unbefriedigende Bindungsausbeute der häufig kostbaren Monomere auf dem Trägermaterial. Auch lassen sich nach den genannten Verfahren meist keine Adsorbentien mit hoher Polymerbelegung erhalten, die erwünscht sind, um die Raum/Zeit-Ausbeute durch höhere Beladung bei der Racematspaltung zu steigern.

30 Bekannt sind außerdem chirale stationäre Phasen, die durch Pfropfung von difunktionellen Vinylverbindungen wie N,N'-Diacryloyl-(1R,2R)-diaminocyclohexan auf mit Mercaptogruppen (SH-Gruppen) belegtes Kieselgel erhalten werden können (B. Galli et al, Chirality 4, 1992, 384 bis 388). Durch die Verwendung difunktioneller Vinylverbindungen sind die so erhaltenen stationären Phasen stark vernetzt und nicht mit solchen auf der Basis von monofunktionellen Monomeren vergleichbar.

35 Bei chiralen stationären Phasen auf der Basis monofunktioneller Vinylverbindungen war es bislang schwierig, hohe Polymerbelegungen bei möglichst niedrigem Monomerangebot (hohe Fixierausbeute) zu erreichen.  berschenderweise wurde nun gefunden, daß man solche chiralen stationären Chromatographiephasen mit einer höheren Polymerbelegung dadurch erhalten kann, daß man anorganische Trägermaterialien mit Mercaptogruppen (SH-Gruppen) belegt und diese Trägermaterialien mit optisch aktiven, monofunktionellen Vinylmonomeren, Mischungen aus verschiedenen optisch aktiven, monofunktionellen Vinylmonomeren oder Mischungen von optisch aktiven, monofunktionellen Vinylmonomeren mit nicht optisch aktiven Vinylmonomeren umsetzt.

40 Gemäß einem ersten Aspekt betrifft die Erfindung daher chirale stationäre Chromatographiephasen umfassend ein anorganisches Trägermaterial und auf monofunktionellen chiralen Vinylmonomeren basierende chirale, lineare Polymergruppen, die über ein Schwefelatom und gegebenenfalls über eine Spacergruppierung mit dem Trägermaterial verbunden sind, wobei die Polymerbelegung 5 bis 40 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht beträgt. Bevorzugt beträgt die Polymerbelegung 15 bis 25 Gew.-%.

45 Die chiralen Polymergruppen leiten sich bevorzugt von optisch aktiven (Meth)-Acryls urederivaten als optisch aktiven Vinylmonomeren ab. Bevorzugte (Meth)-Acrylsäurederivate sind optisch aktive (Meth)-Acrylamidmonomere der allgemeinen Formel (I)



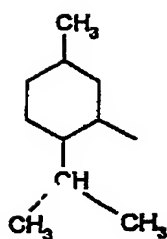
in welcher

60 [A]

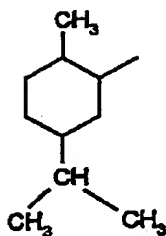
R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl, und

R<sup>2</sup> eines der Stereoisomere der jeweils acht möglichen stereoisomeren Formen der optisch aktiven Reste der Formeln

65



oder

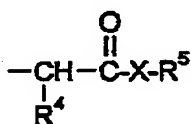


und

R<sup>3</sup> Wasserstoff darstellen;

oder in welcher

[B]

R<sup>1</sup> die unter [A] angegebene Bedeutung hat,R<sup>2</sup> für einen Rest der Formel (II)

(II)

steht, worin

R<sup>4</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 18 C-Atomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 C-Atomen bedeutet, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, Halogen, Alkoxy oder Cycloalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylgruppe mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen oder durch eine Heteroarylgruppe mit 4 bis 14 Kohlenstoffatomen, die 1 oder 2 Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei die genannten Aryl- oder Heteroarylgruppen gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen,

X Sauerstoff oder eine NR<sup>6</sup>-Gruppe bedeutet, in der R<sup>6</sup> Wasserstoff ist oder für eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen steht, oder in der R<sup>6</sup> zusammen mit R<sup>5</sup> und dem Stickstoffatom einen 5- bis 7gliedrigen heterocyclischen Ring bildet, der gegebenenfalls mit einer COO-Alkylgruppe (1 bis 4 C-Atome) oder durch 1 oder 2 Alkylgruppen (jeweils 1 bis 4 C-Atome) substituiert ist, und

R<sup>5</sup> einen sperrigen stark raumerfüllenden Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen oder einen Heteroarylrest mit 4 bis 14 Kohlenstoffatomen, der 1 Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff-Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei die genannten Kohlenwasserstoff- und Heteroarylreste gegebenenfalls substituiert sind durch Halogen, Hydroxy, Alkyl und/oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen mit der Maßgabe, daß wenn R<sup>5</sup> eine tertiäre Butylgruppe ist oder X für den Rest NR<sup>6</sup> steht, R<sup>1</sup> eine Methylgruppe sein muß,

und

R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R<sup>4</sup> eine Tri- oder Tetramethylengruppe bedeutet,

oder in welcher

[C]

R<sup>1</sup> für Fluor steht,R<sup>2</sup> für einen Rest der unter [B] angegebenen Formel (II) steht, worin

R<sup>4</sup> für einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl-, einen C<sub>7</sub>—C<sub>12</sub>-Aralkyl-, einen C<sub>3</sub>—C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, einen C<sub>6</sub>—C<sub>14</sub>-Aryl- oder einen Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest steht, die gegebenenfalls durch Benzyloxycarbonyl, Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 C-Atomen, Hydroxyl, Alkyl, Cycloalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, Halogen, Phenoxy, Benzoyl, Acylamino mit bis zu 8 C-Atomen oder durch Carbonylalkoxy mit bis zu 6 C-Atomen substituiert sind,

X Sauerstoff oder eine NR<sup>6</sup>-Gruppe bedeutet, in der

R<sup>6</sup> für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl steht oder zusammen mit R<sup>5</sup> und dem Stickstoffatom einen 5- bis 7gliedrigen Ring bildet, der gegebenenfalls durch eine Alkoxycarbonylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch ein oder zwei Alkylgruppen mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, R<sup>5</sup> einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>-Alkyl-, C<sub>7</sub>—C<sub>12</sub>-Aralkyl-, C<sub>3</sub>—C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>6</sub>—C<sub>14</sub>-Aryl- oder einen Terpenylrest darstellt, die gegebenenfalls substituiert sind durch Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen,

und

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl steht oder zusammen mit R<sup>1</sup> eine Tri- oder Tetramethylengruppe bildet,

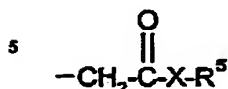
oder in welcher

[D]

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht,R<sup>2</sup> für einen Rest der unter [B] angegebenen Formel (II) steht, worinR<sup>4</sup> für einen Rest der allgemeinen Formel (III)—A—S(O)<sub>n</sub>—R<sup>7</sup> steht, worin

n die Zahl 0 bedeutet,

R<sup>7</sup> für Alkyl mit bis zu 8 C-Atomen, Phenyl oder



steht oder zusammen mit R<sup>3</sup> eine dort beschriebene Brücke bildet und

A für eine Methylen- oder eine Dimethylengruppe steht,

R<sup>5</sup> für einen C<sub>10</sub>-Terpenylrest, einen Adamantylrest oder einen Decahydronaphthylrest steht oder für einen Alkylrest oder Cycloalkylrest mit jeweils bis zu 12 C-Atomen mit der Ausnahme von Methyl und Ethyl steht, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl oder Halogen, wobei die genannten Aryl- und Cycloalkylreste ihrerseits wieder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein können,

X Sauerstoff oder eine NR<sup>6</sup>-Gruppe bedeutet, in der R<sup>6</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht oder zusammen mit R<sup>5</sup> einen stickstoffhaltigen 5- bis 7-gliedrigen Ring bildet, der gegebenenfalls ein- oder zweifach C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxycarbonylsubstituiert sein kann,

und

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet oder zusammen mit R<sup>7</sup> eine Methylengruppe, die ein- oder zweifach Methyl- oder einfach tertiär-Butyl-substituiert sein kann, oder eine Dimethylgruppe bildet,

oder in welcher

[E]

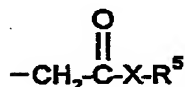
R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht,

R<sup>2</sup> für einen Rest der unter [B] angegebenen Formel (II) steht, worin

R<sup>4</sup> für den unter [D] angegebenen Rest der Formel (III) steht, worin

n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R<sup>7</sup> für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit bis zu 10 C-Atomen, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl,



C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl- oder Benzyl steht oder zusammen mit R<sup>3</sup> eine dort beschriebene Brücke bildet,

A für eine gegebenenfalls ein- oder zweifach C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylsubstituierte Methylen- oder Dimethylengruppe steht,

R<sup>5</sup> für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit bis zu 20 C-Atomen steht, der gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist durch Halogen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Aralkoxy mit 7 bis 16 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 10 C-Atomen,

X die oben unter [D] angegebene Bedeutung hat,

und

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht oder zusammen mit R<sup>7</sup> eine Methylengruppe oder eine Dimethylengruppe bildet, die ein- oder zweifach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein können;

oder in welcher

[F]

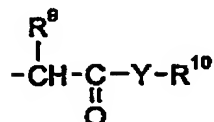
R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht,

R<sup>2</sup> für einen Rest der unter [B] angegebenen Formel (II) steht, worin

R<sup>4</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CH<sub>2</sub>-O-A, CH<sub>2</sub>-S-A, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-Cyclohexyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl, 4-A-O-Benzyl, CH<sub>2</sub>-Benzyl, Indolyl, CH<sub>2</sub>-Naphthyl oder Naphthyl steht, wobei A Wasserstoff, Methyl, t-Butyl oder Benzyl ist,

X für -NH- steht und

R<sup>5</sup> für einen Rest der allgemeinen Formel (IV)



steht, worin

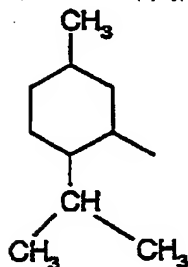
R<sup>9</sup> die für R<sup>4</sup> angegebenen Bedeutungen haben kann und mit diesem gleich oder verschieden ist,

Y für Sauerstoff oder NR<sup>6</sup> steht, wobei R<sup>6</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl ist oder zusammen mit R<sup>10</sup> einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest bildet und

R<sup>10</sup> für einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-Alkyl- oder einen ein- bis vierfach C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylsubstituierten C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkylrest, Benzyl, 1-Phenylethyl oder für ein- bis zweifach durch Fluor, Chlor, Trifluorme-

thyl, Methoxy oder  $C_1$ – $C_4$ -alkylsubstituiertes Phenyl steht und  
 $R^3$  für Wasserstoff steht.

Von diesen (Meth)Acrylamidmonomeren besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) gemäß [A],  
 wobei  
 $R^1$  Wasserstoff oder Methyl, und  
 $R^2$  eines der Stereoisomere der jeweils acht möglichen stereoisomeren Formen der optisch aktiven Reste der  
 Formeln



und

$R^3$  Wasserstoff darstellen;

oder gemäß [B], [C], [D] und [E],

welche die Aminosäuresequenz der optisch aktiven Aminosäuren Alanin, Aminobuttersäure, Valin, Norvalin,  
 Leucin, Isoleucin, Terleucin, Phenylglycin, Naphthylglycin, Phenylalanin, Thienylalanin, Pyridylalanin, Naphthyl-  
 alanin, Cyclohexylglycin, Cyclohexylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Serin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Ornithin,  
 Lysin, Prolin oder 6-Aminopenicillansäure enthalten

oder die Aminosäuresequenz der optisch aktiven schwefelhaltigen Aminosäuren Cystein, Homocystein, Penicil-  
 lamin, Methionin enthalten, deren SH-Funktion gegebenenfalls zum ersten alkyliert, aryliert, alkoxy-carbonylme-  
 thyliert oder über eine Alkylbrücke mit der Aminogruppe verbunden ist und zweitens gegebenenfalls zum  
 Sulfoxid oder Sulfon oxidiert ist

oder gemäß

[F]

welche Dipeptideinheiten enthalten, die sich von den Aminosäuren Alanin, Aminobuttersäure, Valin, Norvalin,  
 Leucin, Isoleucin, Terleucin, Norleucin, Neopentylglycin, Serin, Cystein, Methionin, Hexahydrophenylalanin,  
 Hexahydrophenylglycin, Phenylglycin, Phenylalanin, Tyrosin, Homophenylalanin, Tryptophan, Naphthylalanin  
 oder Naphthylglycin ableiten.

Die bevorzugten (Meth)Acrylsäurederivate sind in EP 0 218 089, EP 0 379 917, EP 0 464 488, EP 0 520 242,  
 EP 0 576 949 und EP 0 584 664 beschrieben.

Im Rahmen dieser Erfindung umfaßt der Begriff "auf monofunktionellen chiralen Vinylmonomeren basierende  
 chirale lineare Polymergruppen" auch Copolymere aus verschiedenen monofunktionellen chiralen Vinylmono-  
 meren oder aus achiralen und chiralen Vinylmonomeren.

Geeignete anorganische Trägermaterialien tragen an der Partikeloberfläche Hydroxy- oder Aminogruppen.  
 Bevorzugt sind Kieselgele als Trägermaterialien. Die Partikelgröße der Kieselgele liegt zwischen 1 und 100  $\mu\text{m}$ ,  
 bevorzugt sind Partikelgrößen zwischen 5 und 50  $\mu\text{m}$ .

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der erfin-  
 dungsgemäßen chiralen stationären Phasen für die chromatographische Trennung von optischen Isomeren  
 durch Belegung von anorganischen Trägermaterialien mit Mercaptogruppen (SH-Gruppen) und anschließende  
 Umsetzung des resultierenden Materials mit optisch aktiven monofunktionellen Vinylmonomeren, Mischungen  
 aus verschiedenen optisch aktiven monofunktionellen Vinylmonomeren oder Mischungen von optisch aktiven  
 monofunktionellen Vinylmonomeren mit nicht optisch aktiven Vinylmonomeren.

Die in Frage kommenden Vinylmonomere und Trägermaterialien wurden bereits weiter oben näher beschrie-  
 ben.

Die an der Oberfläche mit SH-Einheiten modifizierten anorganischen Trägermaterialien erhält man zweck-  
 mäßigerweise dadurch, daß das Ausgangsmaterial mit einer Verbindung umgesetzt wird, die mindestens eine  
 Mercaptogruppe enthält. Geeignete Derivatisierungsreagenzien sind im Prinzip (V.R. Meyer, Praxis der Hoch-  
 leistungsfüssigchromatographie, Salle + Sauerländer, 6. Aufl. 1990, S 79 ff. und dort zitierte Literatur) bekannt;  
 sie haben die allgemeine Form  $Q-L-SH$ , wobei Q für eine reaktive Gruppe steht, die mit den  $NH_2$  oder  
 OH-Gruppen des Trägermaterials reagieren kann und L für eine unter den entsprechenden Bedingungen inerte  
 Spacergruppe steht, die für den notwendigen Abstand zwischen Trägermaterial und SH-Gruppe sorgt.

Bevorzugt erfolgt die Belegung von Kieselgelen durch Umsetzung eines nicht modifizierten Kieselgels mit  
 einem Silan der Form  $Z_1Z_2Z_3Si-L-SH$ , wobei  $Z_1$ ,  $Z_2$  und  $Z_3$  unabhängig voneinander für Niedrigalkyl,  
 Halogen, Niedrigalkoxyl oder Hydroxyl stehen und L für eine gegebenenfalls substituierte Alkylkette mit bis  
 zu 7 Kohlenstoffatomen steht.

Die Umsetzung kann basenkatalysiert oder im sauren Medium erfolgen. Üblicherweise wird das Kieselgel im  
 Verhältnis Funktionalisierungsreagenz zu Kieselgel 1 : 200 bis 1 : 1 umgesetzt, insbesondere liegt das Verhältnis  
 zwischen 1 : 100 und 1 : 2. Es resultieren Kieselgele, die 0,1% bis 5%, besonders bevorzugt 0,5% bis 3% Schwefel

in Form von SH-Gruppen enthalten.

Die Polymerisationen können in Abwesenheit von Lösungsmitteln oder in Gegenwart von Lösungsmitteln oder von Fällungsmitteln für das jeweilige Polymer durchgeführt werden. Als Radikalstarter kommen die dem Fachmann bekannten Radikalbildner in Frage. Besonders bevorzugt sind Peroxide wie beispielsweise Dibenzoylperoxid, Dilauroylperoxid oder Diorthotolylperoxid oder Azoverbindungen wie beispielsweise Azobisisobuttersäurenitril (AIBN). Auch Gemische verschiedener Radikalbildner können verwendet werden.

Nach der Polymerisation der optisch aktiven Vinylmonomere in Gegenwart des SH-Gruppen tragenden Trägermaterials werden die erhaltenen polymermodifizierten Materialien intensiv mit Lösungsmitteln für das Polymer gewaschen und getrocknet.

Das beschriebene Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen chiralen Chromatographiephasen hat im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren den Vorteil, daß die Verknüpfung der Monomere mit dem Trägermaterial mit einer hohen Bindungsausbeute verläuft. Dies ist besonders bei aufwendig herzustellenden Monomeren von Vorteil.

Die Erfindung betrifft ferner den Einsatz der erfindungsgemäßen chiralen stationären Phasen zur Trennung von optischen Isomeren, insbesondere von racemischen Gemischen in die optischen Antipoden. Die Zusammensetzung des Fließmittels kann je nach Art und Eigenschaft des zu trennenden Racemates in üblicher Weise ausgewählt und optimiert werden.

Die Fähigkeit der Materialien zur Racematspaltung wird durch die Kapazitätsverhältnisse  $k'(1)$  und  $k'(2)$  für die Enantiomere 1 und 2 und den daraus resultierenden Enantioselektivitätswert  $\alpha$  ausgedrückt.

$$\alpha = k'(2)/k'(1)$$

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele illustriert.

#### Beispiel I

300 g Kieselgel (Polygosil 100, 10  $\mu$  der Firma Macherey & Nagel) werden 3 h bei 130°C im Hochvakuum getrocknet. Dann gibt man das Kieselgel zu 3000 ml trockenem Toluol und fügt 9,0 g p-Toluolsulfonsäure, 24 ml entmineralisiertes Wasser und 30,0 g 3-Mercaptopropyltrimethoxysilan zu. Es wird 8 Stunden unter Stickstoff zum Rückfluß erhitzt. Dann saugt man über eine Fritte ab, rührt mit Methylenchlorid, Methanol/Methylenchlorid (1 : 1) sowie noch zweimal Methylenchlorid aus, wobei zwischendurch jeweils gut trockengesaugt wird, und trocknet schließlich 2 Stunden im Hochvakuum.

Elementaranalyse:

C: 3,3%

H: 0,9%

N: > 0,2%

S: 1,6%.

#### Beispiel 1

3,0 g des modifizierten Kieselgels aus Beispiel I werden in einem 100 ml Dreihalskolben unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Nun gibt man 1,2 g N-Methacryloyl-L-phenylalanin-1-methylamid, 12,0 ml trockenes Toluol sowie 0,02 g Azobisisobuttersäurenitril zu. Die Apparatur wird durch dreimaliges abwechselndes Evakuieren und Füllen mit Stickstoff von Sauerstoff befreit und anschließend mit Stickstoff gefüllt.

Man polymerisiert 12 Stunden bei 60°C und fügt dann 0,2 g 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol und 3,0 ml Bistrimethylsilylacetatamid zu und erhitzt 4 Stunden zum Rückfluß.

Schließlich wird über eine Fritte (G4) abgesaugt und mit Methylenchlorid, Methanol/Methylenchlorid (1 : 1), Toluol, Isopropanol und nochmals Methylenchlorid ausgeführt und zwischendurch jeweils abgesaugt. Das Kieselgel wird bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet.

Die Elementaranalyse liefert folgende Ergebnisse:

C: 19,5%,

H: 2,7%,

N: 1,6%.

#### Beispiele 2 bis 4

Die Beispiele 2 bis 4 wurden in der gleichen Art und Weise wie Beispiel 1 durchgeführt. Allerdings wurde das in der nachfolgenden Tabelle genannte Monomer eingesetzt.

Beispiel	Monomer	Elementaranalyse		
		C	H	N
2	N-Methacryloyl-L-leucin-1-menthylamid	17,6	2,9	1,7
3	N-Methacryloyl-L-methionin-1-menthylamid	16,7	2,7	1,5
4	(+)-Camphansäure-4-vinylanilid	20,0	2,5	1,1

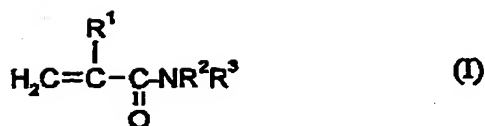
Die Eignung der erfindungsgemäßen chiralen stationären Phasen sei durch folgende Trennbeispiele illustriert:

Beispiel	Racemat	$\alpha$ -Wert	$k_1'$	Eluent (n-Heptan/THF)
1	Oxazepam	2,72	0,14	1:4
	Chlormezanon	1,45	0,92	1:1
	Mandelsäure	1,32	2,14	1:1
2	Oxazepam	1,85	0,67	1:4
	Chlorthalidon	1,90	0,93	1:4
	Chlormezanon	1,92	1,69	1:1
3	Oxazepam	2,69	0,73	1:4
	Chlorthalidon	2,43	0,41	1:4
	Mandelsäureamid	1,45	1,27	1:4
4	N-Benzoyl-2-tert-butyl-5-oxazolidon	1,1	4,10	n-Heptan/Isopropanol (10:1)

Die an den erfindungsgemäßen Kieselgelen gebundenen Polymerisate wurden in Stahlsäulen (Innendurchmesser: 4 mm; Länge: 25 cm) unter HPLC-Bedingungen eingesetzt. Eluiert wurde mit n-Heptan/Tetrahydrofuranmischen (z. B. 1 : 1 bzw. 1 : 4 v/v) bei einem Fluß von 1 ml/min.

#### Patentansprüche

1. Chirale trägergebundene Polymere umfassend ein anorganisches Trägermaterial und auf monofunktionellen chiralen Vinylmonomeren basierende chirale lineare Polymergruppen, die über ein Schwefelatom und gegebenenfalls über eine Spacergruppierung mit dem Trägermaterial verbunden sind, wobei die Polymerbelegung 5 bis 40 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht beträgt.
2. Chirale trägergebundene Polymere nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die monofunktionellen chiralen Vinylmonomere optisch aktive (Meth)Acrylsäurederivate sind.
3. Chirale trägergebundene Polymere nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den monofunktionellen chiralen Vinylmonomeren um optisch aktive (Meth)Acrylamidmonomere der allgemeinen Formel (I)

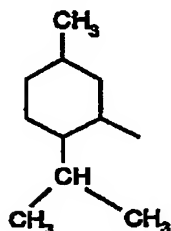


handelt, in welcher

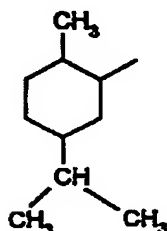
[A]

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl, und

R<sup>2</sup> eines der Stereoisomere der jeweils acht möglichen stereoisomeren Formen der optisch aktiven Reste der Formeln



oder



und

R<sup>3</sup> Wasserstoff darstellen;

oder in welcher

[B]

R<sup>1</sup> die unter [A] angegebene Bedeutung hat,

R<sup>2</sup> für einen Rest der Formel (II)



steht, worin

R<sup>4</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 18 C-Atomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 C-Atomen bedeutet, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, Halogen, Alkoxy oder Cycloalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylgruppe mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen oder durch eine Heteroarylgruppe mit 4 bis 14 Kohlenstoffatomen, die 1 oder 2 Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff- Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei die genannten Aryl- oder Heteroarylgruppen gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen,

X Sauerstoff oder eine NR<sup>6</sup>-Gruppe bedeutet, in der R<sup>6</sup> Wasserstoff ist oder für eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen steht, oder in der R<sup>6</sup> zusammen mit R<sup>5</sup> und dem Stickstoffatom einen 5- bis 7gliedrigen heterocyclischen Ring bildet, der gegebenenfalls mit einer COO-Alkylgruppe (1 bis 4 C-Atome) oder durch 1 oder 2 Alkylgruppen (jeweils 1 bis 4 C-Atome) substituiert ist, und

R<sup>5</sup> einen sperrigen stark raumerfüllenden Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen oder einen Heteroarylrest mit 4 bis 14 Kohlenstoffatomen, der 1 Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei die genannten Kohlenwasserstoff- und Heteroarylreste gegebenenfalls substituiert sind durch Halogen, Hydroxy, Alkyl und/oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, mit der Maßgabe, daß, wenn R<sup>5</sup> eine tertiäre Butylgruppe ist oder X für den Rest NR<sup>6</sup> steht, R<sup>1</sup> eine Methylgruppe sein muß,

und

R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R<sup>4</sup> eine Tri- oder Tetramethylengruppe bedeutet,

oder in welcher

[C]

R<sup>1</sup> für Fluor steht,

R<sup>2</sup> für einen Rest der unter [B] angegebenen Formel (II) steht, worin

R<sup>4</sup> für einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Alkyl-, einen C<sub>7</sub>—C<sub>11</sub>-Aralkyl-, einen C<sub>3</sub>—C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, einen C<sub>6</sub>—C<sub>14</sub>-Aryl- oder einen Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest steht, die gegebenenfalls durch Benzyloxycarbonyl, Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 C-Atomen, Hydroxyl, Alkyl, Cycloalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, Halogen, Phenoxy, Benzoxo, Acylamino mit bis zu 8 C-Atomen oder durch Carbonylalkoxy mit bis zu 6 C-Atomen substituiert sind,

X Sauerstoff oder eine NR<sup>6</sup>-Gruppe bedeutet, in der

R<sup>6</sup> für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl steht oder zusammen mit R<sup>5</sup> und dem



Stickstoffatom einen 5- bis 7gliedrigen Ring bildet, der gegebenenfalls durch eine Alkoxy-carbonylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch ein oder zwei Alkylgruppen mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R<sup>5</sup> einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>-Alkyl-, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Aralkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl- oder einen Terpenylrest darstellt, die gegebenenfalls substituiert sind durch Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen,

und

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht oder zusammen mit R<sup>1</sup> eine Tri- oder Tetramethylengruppe bildet,

oder in welcher

[D]

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht,

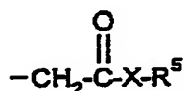
R<sup>2</sup> für einen Rest der unter [B] angegebenen Formel (II) steht, worin

R<sup>4</sup> für einen Rest der allgemeinen Formel (III)

-A-S(O)<sub>n</sub>-R<sup>7</sup> steht, worin

n die Zahl 0 bedeutet,

R<sup>7</sup> für Alkyl mit bis zu 8 C-Atomen, Phenyl oder



steht oder zusammen mit R<sup>3</sup> eine dort beschriebene Brücke bildet und

A für eine Methylen- oder eine Dimethylengruppe steht,

R<sup>5</sup> für einen C<sub>10</sub>-Terpenylrest, einen Adamantylrest oder einen Decahydronaphthylrest steht oder für einen Alkylrest oder Cycloalkylrest mit jeweils bis zu 12 C-Atomen mit der Ausnahme von Methyl und Ethyl steht, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl oder Halogen, wobei die genannten Aryl- und Cycloalkylreste ihrerseits wieder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein können,

X Sauerstoff oder eine NR<sup>6</sup>-Gruppe bedeutet, in der R<sup>6</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht oder zusammen mit R<sup>5</sup> einen stickstoffhaltigen 5- bis 7gliedrigen Ring bildet, der gegebenenfalls ein- oder zweifach C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy-carbonylsubstituiert sein kann,

und

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet oder zusammen mit R<sup>7</sup> eine Methylengruppe, die ein- oder zweifach Methyl- oder einfach tertiär-Butyl-substituiert sein kann, oder eine Dimethylgruppe bildet,

oder in welcher

[E]

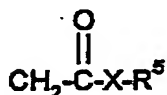
R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht,

R<sup>2</sup> für einen Rest der unter [B] angegebenen Formel (II) steht, worin

R<sup>4</sup> für den unter [D] angegebenen Rest der Formel (III) steht, worin

n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R<sup>7</sup> für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit bis zu 10 C-Atomen, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl,



C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Acyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl- oder Benzyl steht oder zusammen mit R<sup>3</sup> eine dort beschriebene Brücke bildet,

A für eine gegebenenfalls ein- oder zweifach C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylsubstituierte Methylen- oder Dimethylengruppe steht,

R<sup>5</sup> für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit bis zu 20 C-Atomen steht, der gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist durch Halogen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 7 bis 16 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 10 C-Atomen,

X die oben unter [D] angegebene Bedeutung hat

und

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht oder zusammen mit R<sup>7</sup> eine Methylengruppe oder eine Dimethylengruppe bildet, die ein- oder zweifach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein können;

oder in welcher

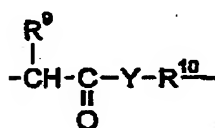
[F]

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht,

R<sup>2</sup> für einen Rest der unter [B] angegebenen Formel (II) steht, worin

R<sup>4</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, CH<sub>2</sub>-O-A, CH<sub>2</sub>-S-A, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-Cyclohexyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl, 4-A-O-Benzyl, CH<sub>2</sub>-Benzyl, Indolyl, CH<sub>2</sub>-Naphthyl oder Naphthyl steht, wobei A Wasserstoff,

Methyl, t-Butyl oder Benzyl ist,  
 X für —NH— steht und  
 R<sup>5</sup> für einen Rest der allgemeinen Formel (IV)



steht, worin

R<sup>9</sup> die für R<sup>4</sup> angegebenen Bedeutungen haben kann und mit diesem gleich oder verschieden ist,  
 Y für Sauerstoff oder NR<sup>6</sup> steht, wobei R<sup>6</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl ist oder zusammen mit R<sup>10</sup> einen

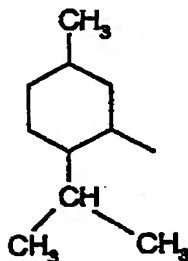
C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest bildet und  
 R<sup>10</sup> für einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>3</sub>—C<sub>18</sub>-Alkyl- oder einen ein- bis vierfach C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-alkylsubstituierten C<sub>3</sub>—C<sub>1</sub>-Cycloalkylrest, Benzyl, 1-Phenylethyl oder für ein- bis zweifach durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methoxy oder C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-alkylsubstituiertes Phenyl steht und  
 R<sup>5</sup> für Wasserstoff steht.

4. Chirale trägergebundene Polymere nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den monofunktionellen chiralen Vinylmonomeren um optisch aktive (Meth)Acrylamidmonomere der allgemeinen Formel (I) handelt, wobei

[A]

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl, und

R<sup>2</sup> eines der Stereoisomere der jeweils acht möglichen stereoisomeren Formen des optisch aktiven Restes der Formel



und

R<sup>3</sup> Wasserstoff darstellen;

oder wobei

[B], [C], [D], [E]

die (Meth)Acrylamidmonomere die Aminosäuresequenz der optisch aktiven Aminosäuren Alanin, Aminobuttersäure, Valin, Norvalin, Leucin, Isoleucin, Terleucin, Phenylglycin, Naphthylglycin, Phenylalanin, Thienylalanin, Pyridylalanin, Naphthylalanin, Cyclohexylglycin, Cyclohexylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Serin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Ornithin, Lysin, Prolin oder 6-Aminopenicillansäure enthalten

oder die Aminosäuresequenz der optisch aktiven schwefelhaltigen Aminosäuren Cystein, Homocystein, Penicillamin, Methionin enthalten, deren SH-Funktion gegebenenfalls zum ersten alkyliert, aryliert, alkoxy-carbonylmethyliert oder über eine Alkylbrücke mit der Aminogruppe verbunden ist und zweitens gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert ist

oder wobei

[F]

die (Meth)Acrylamidmonomere Dipeptideinheiten enthalten, die sich von den Aminosäuren Alanin, Aminobuttersäure, Valin, Norvalin, Leucin, Isoleucin, Terleucin, Norleucin, Neopentylglycin, Serin, Cystein, Methionin, Hexahydrophenylalanin, Hexahydrophenylglycin, Phenylglycin, Phenylalanin, Tyrosin, Homophenylalanin, Tryptophan, Naphthylalanin oder Naphthylglycin ableiten.

5. Chirale trägergebundene Polymere nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerbelegung 5 bis 40 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht beträgt.

6. Chirale trägergebundene Polymere nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das anorganische Trägermaterial auf der Oberfläche Hydroxyl- und/oder Aminogruppen trägt.

7. Chirale trägergebundene Polymere nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das anorganische Trägermaterial ein Kieselgel ist.

8. Verfahren zur Herstellung chiraler trägergebundene Polymere durch Belegung von anorganischen Trägermaterialien mit Mercaptogruppen (SH-Gruppen) und anschließende Umsetzung des resultierenden Materials mit optisch aktiven, monofunktionellen Vinylmonomeren, Mischungen aus verschiedenen optisch aktiven, monofunktionellen Vinylmonomeren oder Mischungen von optisch aktiven, monofunktionellen

Vinylmonomeren mit nicht optisch aktiven Vinylmonomeren.

9. Verwendung der chiralen trägergebundene Polymere nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Trennung von Gemischen optischer Isomere.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**